

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава РФ
(Москва, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
(Москва, Россия)

ПРИМЕНЕНИЕ БРИГАТИНИБА В ТЕРАПИИ ALK-ПОЗИТИВНОГО НМРЛ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ НА КРИЗОТИНИБЕ

С.Ю. Крутелева¹, К.К. Лактионов^{1,2}

THE USE OF BRIGATINIB IN THE TREATMENT OF ALK-POSITIVE NSCLC IN THE PROGRESSION OF CRIZOTINIB

С.Ю. Крутелева¹

Аспирант, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 17,

Национальный медицинский онкологический центр им. Н.Н. Блохина, 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24.

ORCID: 0000-0002-4573-8477.

mailto:kruteleva2009@mail.ru

К.К. Лактионов^{1,2}

Доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора НМИЦ, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский онкологический центр им. Н.Н. Блохина.

ORCID: 0000-0003-4469-502X.

SPIN-code: 7404-5133.

S.Y. Kruteleva¹

Graduate student of the Department of medicinal methods of treatment of the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»

of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoe highway, 24.

ORCID: 0000-0002-4573-8477.

K.K. Laktionov^{1,2}

First Deputy Director, Head of the Department of Medicinal Methods of Treatment (chemotherapeutic No 17). N.N. Blokhin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University»

of the Ministry of Health of the Russian Federation.

ORCID: 0000-0003-4469-502X.

SPIN-code: 7404-5133.

Актуальность

Бригатиниб является ингибитором тирозинкиназы ALK второго поколения. В настоящее время препарат одобрен FDA и рекомендован для лечения больных ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого после прогрессирования на кризотинибе и еще одном ингибиторе ALK. Применение препарата в России на настоящий момент возможно только в рамках клинических исследований или программы расширенного доступа. Данная статья содержит результаты терапии пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, у которых была выявлена прогрессия на фоне приема кризотиниба, получавших лечение бригатинибом в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина.

Цель

Проанализировать медиану общей выживаемости, в том числе в зависимости от наличия метастатического поражения головного мозга, общий и интракраниальный ответ на фоне терапии бригатинибом, а также переносимость терапии

бригатинибом у пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого, ранее получавших кризотиниб и одну или несколько линий цитостатической терапии.

Материалы и методы

В исследование было включено 15 пациентов в возрасте от 33 до 70 лет с диагнозом немелкоклеточный рак легкого. Все пациенты до начала терапии бригатинибом успели получить таргетную терапию кризотинибом. Все пациенты получали терапию бригатинибом в дозировке 90 мг в течение первых 7 дней с последующим переходом на дозировку 180 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Результаты

За период наблюдения на февраль 2022 г. объективный ответ достигнут у 3 пациентов (20%), у 11 больных (73,3%) – стабилизация болезни, у одного больного – прогрессирование. Медиана длительности приема препарата составила чуть более 20,28 месяцев. Прием препарата характеризовался прогнозируемым и управляемым профилем токсичности.

Выводы

Полученные данные указывают на непосредственную эффективность бригатиниба у пациентов с транслокациями ALK. Полученные данные не противоречат результатам, полученным в ходе клинических исследований.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, транслокация ALK, бригатиниб, резистентность.

Background

Brigatinib is a second-generation ALK tyrosine kinase inhibitor. The drug is currently FDA approved and recommended for the treatment of patients with ALK-positive non-small cell lung cancer after progression to crizotinib and another ALK inhibitor. The use of the drug in Russia is currently possible only within the framework of clinical trials or an expanded access program. This article contains the results of treatment of patients with ALK-positive NSCLC, in whom progression was detected while taking crizotinib, treated with brigatinib at the N.N. Blokhin.

Objective

To analyze the median overall survival, including depending on the presence of metastases in the brain, overall and intracranial response to brigatinib therapy, and tolerability of brigatinib therapy in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer previously treated with crizotinib and one or more lines of cytostatic therapy.

Materials and Methods

The study included 15 patients aged 33 to 70 years with a diagnosis of non-small cell lung cancer. All patients received targeted therapy with crizotinib prior to initiation of brigatinib therapy. All patients received brigatinib 90 mg for the first 7 days, followed by dose increase to 180 mg daily until disease progression or intolerable toxicity.

Results

During the observation period at the time of February 2022, an objective response was achieved in 3 patients (20%), in 11 patients (73.3%) – stabilization of the disease, in one patient – progression. The median duration of taking the drug was just over 20.28 months. The drug intake was characterized by a predictable and manageable toxicity profile.

Conclusions

The data obtained indicate the immediate efficacy of brigatinib in patients with ALK translocations. The data obtained do not contradict the results obtained in the course of clinical studies.

Key words: non-small cell lung cancer, ALK translocation, brigatinib, resistance.

Введение

Мутация в гене киназы анапластической лимфомы (ALK) выявляется примерно у 5–7% пациентов с диагнозом немелкоклеточный рак легкого [1]. Применение ингибитора ALK первого поколения кризотиниба показало лучшую выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частоту объективного ответа (ЧОО) по сравнению со стандартной химиотерапией [2]. Однако у большинства пациентов, получающих кризотиниб, в течение первого года терапии развивается прогрессирование заболевания за счет возникновения различных механизмов резистентности. Например, известно, что такие мутации в домене ALK, как G1269A, L1196M, C1156Y, L1152R, S1206Y, I151Tins, G1202R и F1174L, способствуют развитию резистентности к кризотинибу [3]. Кроме того, препарат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, в результате чего прогрессирование

часто возникает в первую очередь в головном мозге. Таким образом, несмотря на некоторый успех применения кризотиниба, вопрос о дальнейшем лечении пациентов этим препаратом остается актуальным. Поэтому в клиническую практику внедряется ряд ингибиторов ALK следующих поколений.

Применение бригатиниба после прогрессирования на кризотинибе

Бригатиниб – это ингибитор ALK второго поколения. В ряде доклинических испытаний данный препарат продемонстрировал свою эффективность в отношении 17 различных вариантов мутаций в гене ALK, в том числе против мутации G1202R, устойчивой к терапии алектинибом [4].

Открытое многоцентровое рандомизированное исследование ALTA было посвящено изучению эффек-

тивности бригагиниба после зафиксированного прогрессирования на кризотинибе [5]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: пациенты в группе А получали бригагиниб в дозе 90 мг один раз в день (n=112), пациенты группы В получали препарат в дозе 180 мг один раз в день после семидневного приема 90 мг один раз в день (n=110). Основной конечной точкой по оценке исследователя была подтвержденная частота объективных ответов согласно RECIST, версия 1.1.; вторичные конечные точки включали частоту объективного ответа по оценке независимого заслепленного контрольного комитета, длительность ответа, интракраниальную частоту объективного ответа, оценку безопасности и переносимости препарата.

Подтвержденная частота объективных ответов, согласно оценке исследователей, составила 46% в группе А и 55% в группе В. Согласно экспертному заключению независимого контрольного комитета (IRC), подтвержденная ЧОО достигла 51% в группе А и 55% в группе В. По оценке исследователей, медиана продолжительности ответа составила 12 месяцев в группе А и 13,8 месяцев в группе В, в то время как медиана выживаемости без прогрессирования, оцененная исследователем, составила 9,2 месяца в группе А и 15,6 месяца в группе В. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 29,5 месяцев в группе А и 34,1 месяцев в группе В.

Отдельно оценивались результаты, полученные в группе пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Среди этих пациентов был достигнут интракраниальный объективный ответ у 50% в группе А и 67% в группе В по оценке IRC, в то время как средняя продолжительность подтвержденного интракраниального ответа составила 9,4 месяцев (95% ДИ: 3,7–24,9) и 16,6 месяцев (3,7 – NR), соответственно. У пациентов с исходными метастазами в головной мозг медиана ВВП по оценке IRC составляла 12,8 месяцев в группе А и 18,4 месяца в группе В.

Согласно результатам исследования ALTA, препарат обладал управляемым и предсказуемым профилем токсичности. Наиболее частыми нежелательными явлениями любой степени были диарея (16% и 35% в группах А и В, соответственно), тошнота (26% и 33%) и повышение уровня креатинфосфокиназы в крови (14% и 32%). Наиболее частыми нежелательными явлениями третьей степени и выше были повышение креатинфосфокиназы крови (4% и 13%), повышение артериального давления (5% и 5%); и повышение уровня липазы (4% и 5%). Снижение дозы препарата из-за токсичности потребовалось у 7% (8 из 109) и 29% (32 из 110) пролеченных пациентов в группах А и В, соответственно; основной причиной к редукции дозы послужило изменение лабораторных показателей, в первую очередь повышение уровня креатинфосфокиназы крови. Развитие ранних пульмонитов было отмечено только при приеме препарата в дозе 90 мг,

ни один случай пневмонита не был зафиксирован в группе В после перевода пациента на дозу 180 мг.

Учитывая полученные данные, бригагиниб в 2017 г. был одобрен FDA как препарат последующей линии терапии при прогрессировании на кризотинибе. Рекомендуемый режим представляет собой прием дозы 90 мг ежедневно в первые 7 дней с последующим переходом на дозу 180 мг ежедневно.

Материалы и методы

Всего в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с января 2017 г. по январь 2020 г. в рамках программы расширенного доступа с использованием ингибитора ALK второго поколения было включено 15 пациентов. Все пациенты были старше 18 лет, имели удовлетворительные статус ECOG (0-2) и гистологически подтвержденный диагноз немелкоклеточного рака легкого с выявленной транслокацией в гене ALK. Все пациенты ранее получали терапию кризотинибом, на фоне которой было зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса. К участию в программе допускались пациенты с метастатическим поражением головного мозга. Все пациенты получали препарат бригагиниб по рекомендуемой схеме: 90 мг перорально ежедневно в течение первых семи дней, далее при отсутствии нежелательных явлений (в первую очередь ранних пульмонитов) доза препарата составляла 180 мг перорально ежедневно до развития прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. У всех пациентов до начала терапии бригагинибом и в процессе приема препарата оценивались показатели общего и биохимического анализов крови (в том числе уровень креатинфосфокиназы), показатели ЭКГ. На этапе включения все пациенты были обследованы в объеме КТ органов грудной клетки и брюшной полости (допускалось УЗИ органов брюшной полости), МРТ головного мозга, сканирования костей скелета при наличии показаний. Далее оценка эффективности проводимого лечения осуществлялась в среднем 1 раз в 12 недель.

Характеристика пациентов

Среди пациентов, включенных в программу расширенного доступа, было 11 женщин (73,3%) и 4 мужчины (26,7%) в возрасте от 33 до 70 лет на момент начала приема бригагиниба (средний возраст на момент начала лечения составил 49 лет). Гистологический подтип опухоли у всех пациентов был представлен аденокарциномой. Среди пациентов, участвующих в исследовании, 9 человек (60%) никогда не курили. На момент постановки диагноза у 11 пациентов была зафиксирована IV стадия заболевания (73,3%), у двоих – IIIb (13,75%) и еще у двоих – Ib стадия (13,75%). На момент включения пациентов в программу расширенного доступа у всех 15 пациентов имелись отдаленные метастазы. На момент начала терапии бригагинибом у 10 па-

циентов (66,7%) были метастазы в головной мозг. По этому поводу двоим пациентам ранее была проведена терапия на весь объем головного мозга, одному – стереотаксическое облучение метастазов в головном мозге, еще одному – нейрохирургическое вмешательство с целью удаления метастаза в височной доле головного мозга. Длительность приема кризотиниба варьировала от 5 до 32 месяцев (средняя длительность терапии кризотинибом составила 15,5 месяцев).

Результаты

Оценка непосредственной эффективности бригаатиниба у 15 пациентов на фоне прогрессирования на кризотинибе была проведена на февраль 2022 г. Полная регрессия опухоли не была достигнута ни у одного из пациентов. Наилучший ответ в виде частичной регрессии опухоли зафиксирован у 3 больных (20,0%) (рис. 1). Стабилизация опухолевого процесса достигнута у 11 больных (73,3%). У одного пациента при первой же оценке было зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в печени, роста основного опухолевого узла в легком и лимфоузлов средостения, а также значимым ухудшением общего состояния. Стоит отметить, что это единственный пациент, который помимо ингибитора ALK первого поколения кризотиниба, успел получить терапию ингибитором третьего поколения лорлатинибом в рамках аналогичной программы расширенного доступа, причем длительность приема лорлатиниба данным пациентом достигла 28,8 месяцев.

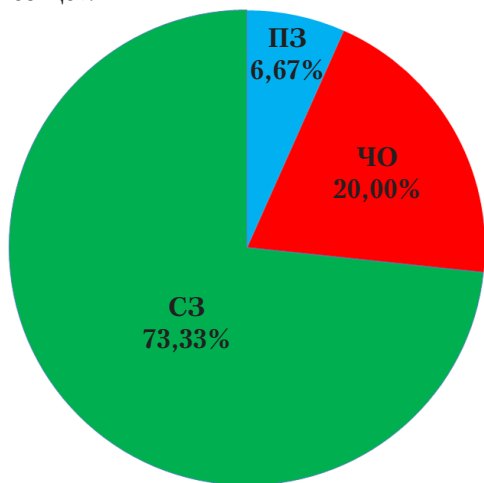


Рис. 1. Наилучший ответ

Максимальный период наблюдения за пациентами составил 35,1 месяцев. За этот период медиана длительности приема бригаатиниба составила 20,28 месяцев (минимальная длительность приема бригаатиниба составила 1,19 месяцев, максимальная – 35,10 месяцев). Медиана времени до прогрессирования составила 13,9 месяцев (ДИ 95%; 8,7–19,0 мес.), у восьми больных зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса, а два пациента прекратили

лечение в связи с сопутствующей патологией. Медиана общей выживаемости, отраженная на данном графике, для данной группы пациентов составила 26,18 месяцев (ДИ 95%; 16,8–29,6 мес.) (рис. 2).

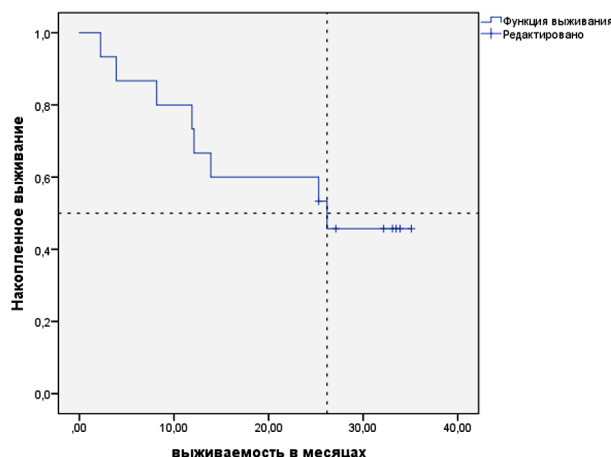


Рис. 2. График общей выживаемости по Кэплен-Майеру на фоне таргетной терапии бригаатинибом

При отдельном анализе интракраниальных ответов стоит отметить, что среди 10 пациентов (66,7%), у которых были выявлены метастазы в головной мозг, только у одного зафиксирован объективный ответ в виде частичной регрессии. У 8 пациентов удалось достичь стабилизации интракраниального процесса, а у одного с ранним прогрессированием по другим очагам оценка интракраниального ответа на момент прекращения приема бригаатиниба не была проведена. Медиана выживаемости у пациентов, не имеющих метастатического поражения головного мозга, составила 26,2 месяцев, медиана общей выживаемости с интракраниальными метастазами составила несколько меньший срок – 25,3 месяца (ДИ 95%; 15,1–29,1 мес.). Разница не является статистически достоверной, таким образом препарат может назначаться вне зависимости от наличия метастазов в ЦНС (рис. 3).

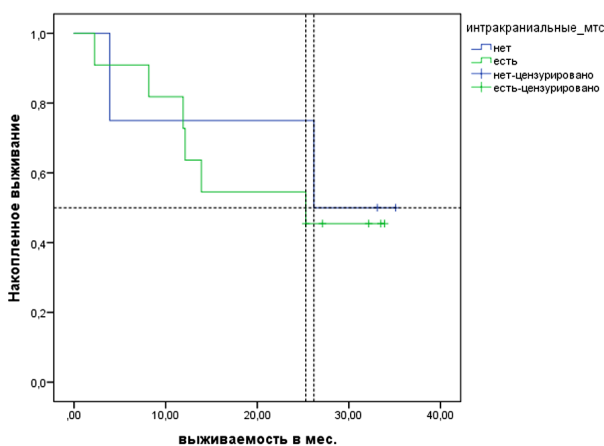


Рис. 3. Выживаемость в зависимости от наличия метастазов в головном мозге

Переносимость терапии бригаатинибом

Все зафиксированные нежелательные явления в целом были прогнозируемы и имели управляемый профиль токсичности. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: тошнота (40% случаев), кожная токсичность (папулезные высыпания на лице, дисгидроз, фотосенсибилизация кожных покровов лица – суммарно 33,3% случаев), повышение уровня креатинфосфокиназы (33,3% случаев); также отмечалось развитие астении (13,3% случаев), диареи (6,7% случаев), артериальной гипертензии (6,7% случаев). Случаев ранних пульмонитов в исследуемой группе пациентов на фоне приема дозы 90 мг в течение первой недели не было зафиксировано. Единственным нежелательным явлением третьей степени являлось развитие у одной пациентки в первый месяц приема артериальной гипертензии, после чего прием препарата был прекращен на несколько недель. Подбор адекватной гипотензивной терапии позволил возобновить прием бригаатиниба без редукции дозы.

Обсуждение

Результаты применения бригаатиниба в отобранной популяции больных, приведенные в данной статье, продемонстрировали достижение высокого уровня контроля за заболеванием – 93%, причем в 20% случаев зафиксирован частичный ответ. У пациентов, имеющих метастатическое поражение головного мозга, в 80% случаев удавалось достичь стабилизации опухолевого процесса, у одного пациента зафиксирован частичный ответ. Медианы выживаемости пациентов с интракраниальным поражением и без него достоверно не отличались.

В исследовании II фазы ALTA подтвержденная частота объективных ответов, согласно оценке исследователей, составила 46% в группе А и 55% в группе В. Согласно заключению независимого контрольного комитета, подтвержденная ЧОО составила 51% в группе А и 55% в группе В. По мнению исследователей, медиана продолжительности ответа составила 12 месяцев в группе А и 13,8 месяцев в группе В, в то время как медиана выживаемости без прогрессирования, оцененная исследователями, составила 9,2 месяца в группе А и 15,6 месяца в группе В. Медиана общей выживаемости составила 29,5 мес. в группе А и 34,1 месяцев в группе В. Вероятность одногодичной ОВ составила 70% в группе А и 80% в группе В, двухгодичной – 55% и 66% соответственно. Отдельно были проанализированы результаты, полученные в группе пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Среди этих пациентов был достигнут интракраниальный объективный ответ у 50% в группе А и 67% в группе В по оценке IRC, в то время как средняя продолжительность подтвержденного интракраниального ответа составила 9,4 месяцев (95% ДИ: 3,7–24,9) и 16,6 месяцев (3,7 – NR) соответственно.

Снижение дозы препарата из-за нежелательных явлений потребовалось у 7% (8 из 109) и 29% (32 из 110) пролеченных пациентов в группах А и В соответственно. Наиболее частым нежелательным явлением, приводящим к снижению дозы, было повышение уровня креатинфосфокиназы. Среди отобранной нами популяции больных нежелательные явления четвертой степени тяжести не отмечены; у одной пациентки отмечена артериальная гипертензия третьей степени, потребовавшая лишь кратковременного прерывания терапии исследуемым препаратом.

Результаты, полученные в ходе нашего исследования, несколько отличаются от международных данных. Частота объективного ответа для описанного нами контингента больных достигла лишь 20%, в то время как согласно данным исследования ALTA, она была выше фактически в 2,5 раза. Однако в целом медиана длительности приема препарата среди наших больных оказалась больше как минимум на полгода. Значит, даже те пациенты, наилучшим ответом у которых стала одна только стабилизация заболевания, тем не менее, продолжали принимать исследуемый препарат. Срок приема был в среднем чуть больше, чем полтора года. При этом сохранялось удовлетворительное качество жизни, насколько это возможно с учетом описанного профиля токсичности. Медиана общей выживаемости, по данным исследования ALTA, оказалась чуть выше, чем в описанных нами результатах. Кроме того, для описанной нами группы пациентов медиана общей выживаемости среди больных, имевших интракраниальные метастазы, была несколько ниже, чем для пациентов без поражения головного мозга. Однако группа больных, имевших метастатическое поражение ЦНС, включала всего лишь 10 человек, причем у четверых из них ранее проводилось хирургическое или радиотерапевтическое вмешательство на область метастазов. Таким образом, в связи с малым числом включенных в наше исследование пациентов, говорить о достоверных различиях на данном этапе крайне затруднительно; полученные же данные не противоречат результатам международного клинического исследования и свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата бригаатиниб, в том числе среди пациентов, имеющих метастатическое поражение головного мозга.

Заключение

Полученные данные указывают на непосредственную эффективность бригаатиниба у пациентов с транслокациями ALK при прогрессировании на таргетной терапии кризотинибом. Эти данные, несмотря на ограниченную выборку пациентов, не противоречат результатам опубликованных клинических исследований. Профиль токсичности во время приема бригаатиниба является предсказуемым и хорошо управляемым, в большинстве случаев не требующим отмены

таргетной терапии этим препаратом. В настоящее время ожидается регистрация препарата бригатиниб на территории нашей страны для применения после

прогрессирования на кризотинибе, что позволит расширить доступные опции для терапии пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого.

Список литературы

1. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer // *Nature*. – 2007. – Vol. 448, № 7153. – P. 561–566.
2. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T. et al. Firstline crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371, № 23. – P. 2167–2177.
3. Katayama R., Shaw A.T., Khan T.M., Mino-Kenudson M., Solomon B.J., Halmos B. et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers // *Sci Transl Med*. – 2012. – Vol. 4, № 120. – P. 120ra17.
4. Zhang S., Anjum R., Squillace R., Nadworny S. The potent ALK inhibitor brigatinib (AP26113) overcomes mechanisms of resistance to first-and second-generation ALK inhibitors in preclinical models // *Clin Cancer Res*. – 2016 Nov 15. – Vol. 22, № 22. – P. 5527–5538.
5. Kim D.W., Tiseo M., Ahn M.J., et al. Brigatinib in patients with Crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized multicenter phase II trial // *J Clin Oncol*. – 2017. – Vol. 35. – P. 2490–8.

References

1. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007; 448(7153): 561-566. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625570/.
2. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T. et al. Firstline crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(23): 2167-2177. Doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
3. Katayama R., Shaw A.T., Khan T.M., Mino-Kenudson M., Solomon B.J., Halmos B. et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Transl Med*. 2012; 4(120): 120ra17. Doi: 10.1126/scitranslmed.3003316.
4. Zhang S., Anjum R., Squillace R., Nadworny S. The potent ALK inhibitor brigatinib (AP26113) overcomes mechanisms of resistance to first-and second-generation ALK inhibitors in preclinical models. *Clin Cancer Res*. 2016 Nov 15; 22(22): 5527-5538. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0569. Epub 2016 Oct 25.
5. Kim D.W., Tiseo M., Ahn M.J., et al. Brigatinib in patients with Crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 2490-8.